



TITLE:

Signaling via toll-like receptor 4 and CD40 in B cells plays a regulatory role in the pathogenesis of multiple sclerosis through interleukin-10 production(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Okada, Yoichiro

CITATION:

Okada, Yoichiro. Signaling via toll-like receptor 4 and CD40 in B cells plays a regulatory role in the pathogenesis of multiple sclerosis through interleukin-10 production. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21017>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	岡田 洋一郎
論文題目	Signaling via toll-like receptor 4 and CD40 in B cells plays a regulatory role in the pathogenesis of multiple sclerosis through interleukin-10 production （多発性硬化症における B 細胞の TLR4 と CD40 を介した IL-10 産生制御機能）		
（論文内容の要旨）			
<p>【背景】多発性硬化症(Multiple Sclerosis:MS)は再発と寛解を繰り返す中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患であり、主に中枢神経髄鞘に対する自己反応性 T 細胞が原因として考えられている。しかし、抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法が MS の再発を抑制することから B 細胞が MS の病態に深く関与していることが指摘されている。一方、B 細胞は炎症を惹起するだけでなく抗炎症性サイトカイン IL-10 を産生することが近年報告され、免疫反応を制御する制御性 B 細胞の存在が明らかとなった。</p> <p>MS では感染が発症や再燃の誘因になることが知られている。Toll 様受容体(Toll-like receptor:TLR)は自然免疫における病原体認識分子であり、MS 患者末梢血 B 細胞では TLR9 を介した IL-10 産生能の減弱が報告された。一方、TLR4 を活性化する BCG 接種は MS の再発を抑制することが判明し、TLR4 を介した IL-10 産生は疾患抑制的に働いている可能性がある。</p> <p>【目的】TLR 刺激と、活性化した T 細胞からの刺激として CD40 刺激を用いて MS 患者における B 細胞の IL-10 産生能について検討した。</p> <p>【方法】MS 患者 34 名(寛解期 24 名、再発期 16 名で、寛解期と再発期をともに測定した症例 6 名)と健常者 24 名に対して末梢血単核球を採取し CD40, TLR4 と TLR9 の刺激を用いて培養し flow cytometry で解析した。</p> <p>【結果】CD40 刺激もしくは TLR9 刺激では、MS 寛解期と再発期ともに健常者群と比較し B 細胞 IL-10 産生細胞割合の有意な低下を認めた。CD40/TLR9 共刺激でも同様の傾向であった。TLR4 刺激では健常者群、MS 群で IL-10 産生細胞割合について有意な差を認めず、また CD40/TLR4 共刺激では MS 寛解期で健常者群と比較し IL-10 産生細胞割合の有意な低下を認めたが、再発期では有意な増加を認めた。この再発での IL-10 増加は、寛解、再発同じ MS 患者でも同様の傾向であった。一方、再発期の炎症性サイトカイン(IL-6, TNF-α, Lymphotoxin)産生 B 細胞割合については、寛解期と健常者群いずれの群と比較しても有意な上昇を認めなかった。分画については CD40/TLR4 共刺激で MS 寛解期と比較し再発期で CD27-ナイーブ B 細胞の IL-10 産生細胞割合の有意な上昇を認めた。CD27+メモリーB 細胞における IL-10 産生細胞割合は健常者群に比較し再発期で有意な増加を認めた。</p> <p>B 細胞上 TLR4 の発現量は、健常者群と比較し有意に寛解期で低下し再発期で有意に上昇を認めたが、TLR4 発現量と B 細胞 IL-10 産生細胞割合の相関は認めなかった。B 細胞上 CD40 発現量は健常者群と MS 群で有意な差を認めなかった。</p> <p>MS 治療薬 IFN-β による再発抑制効果を認めた MS 患者群で、未治療群と比較して CD40 刺激で IL-10 産生細胞割合の有意な増加を認めた。</p> <p>【結論】MS の B 細胞 IL-10 産生について TLR4 刺激は TLR9 と異なった産生</p>			

パターンを示し、TLR4 に CD40 刺激を加えた再発時 B 細胞は IL-10 産生能が回復し、再発からの寛解誘導に関与する可能性が示唆された。また、IFN- β は CD40 刺激による B 細胞の IL-10 産生を増加させ再発を抑制している可能性が示唆された。
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>多発性硬化症(Multiple Sclerosis: MS)は時間的、空間的に再発と寛解を繰り返す中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患で B 細胞がその病態に関与することが知られているが、B 細胞の IL-10 産生による制御機能については未解明の部分が多い。</p> <p>本研究では、ヒト末梢血単核球に Toll 様受容体 4(Toll-like receptor 4:TLR4)または TLR9 刺激を加えて培養後 B 細胞 IL-10 産生能を検討した。TLR9 では、MS 患者では健常者と比較し IL-10 産生能が低下していることを明らかにした。TLR4 刺激では TLR9 と異なり、MS 患者では健常者と変わらず IL-10 産生能が保たれていた。さらに、TLR4 に CD40 刺激を加えると B 細胞 IL-10 産生能が寛解期と比較し再発期に上昇していることが明らかとなった。CD40 と TLR4 の共刺激系において IL-10 産生 B 細胞は、CD27-naীব B 細胞から主に産生されていることを確認した。また、MS 治療薬 IFN-β によって再発が抑制されている治療反応性のよい MS 患者では、CD40 刺激による B 細胞 IL-10 産生が無治療の MS 患者と比較し上昇していることを明らかにした。</p> <p>以上の研究は CD40 と TLR4 を介した IL-10 産生 B 細胞制御機能の解明に貢献し、多発性硬化症の病態解析に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 15 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>